

A COMPOSITION AND A METHOD FOR TISSUE AUGMENTATION

Publication number: JP8507713T

Publication date: 1996-08-20

Inventor:

Applicant:

Classification:

- international: **A61K47/36; A61K47/38; A61L27/00; A61L27/26; A61L27/52; A61L31/04; A61L31/14; A61F2/00; A61K47/36; A61K47/38; A61L27/00; A61L31/04; A61L31/14; A61F2/00; (IPC1-7): A61L27/00; A61K47/36; A61K47/38**

- European: A61L27/26; A61L27/52; A61L31/04B; A61L31/14F

Application number: JP19940520914T 19940127

Priority number(s): WO1994SE00060 19940127; US19930034422 19930319

Also published as:



WO9421299 (A1)

EP0784487 (A1)

US5633001 (A1)

EP0784487 (A0)

DE784487T (T1)

Report a data error here

Abstract not available for JP8507713T

Abstract of corresponding document: **WO9421299**

The present invention provides a biocompatible composition for tissue augmentation, comprising a pseudoplastic polymer carrier in an amount of 0.05-50 % (w/w) of the total composition; and one or more tissue augmenting substance(s). Furthermore, the invention comprises a method for tissue augmentation, comprising: injecting the above composition into a desired site of the human or animal body for augmenting the tissue at and around said site.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-507713

(43)公表日 平成8年(1996)8月20日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 L 27/00	V	7019-4C	
A 6 1 K 47/36	B	7433-4C	
47/38	B	7433-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 14 頁)

(21)出願番号 特願平6-520914
(86) (22)出願日 平成6年(1994)1月27日
(85)翻訳文提出日 平成7年(1995)9月18日
(86)国際出願番号 PCT/SE94/00060
(87)国際公開番号 WO94/21299
(87)国際公開日 平成6年(1994)9月29日
(31)優先権主張番号 08/034, 422
(32)優先日 1993年3月19日
(33)優先権主張国 米国 (US)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP, US

(71)出願人 メデインヴェント
スウェーデン国エス-752 47 ウプサラ。
ヘーヴェルヴェイエエン6
(72)発明者 オーイエルブ, ベンクト
スウェーデン国エス-752 47 ウプサラ。
ヘーヴェルヴェイエエン6
(74)代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

(54)【発明の名称】 組織増大のための組成物および方法

(57)【要約】

組成物全体の0.05~50% (w/w) の量の疑似塑性重合体担体; および増大物質1種またはそれより多くを包含する組織増大のための生物適合性組成物。更に、上記の組成物をヒトまたは動物体での所望の部位に該部位およびその周辺での組織増大のために注入することを特徴とする組織増大方法。

【特許請求の範囲】

1. 組成物全体の0.05～50% (w/w) の量の疑似塑性重合体担体；および水不溶性、生物適合性および生物分解性である組織増大物質の1種またはそれより多くを包含する組織増大のための生物適合性組成物。
2. 前記疑似塑性重合体担体が、グルコースアミングルカン、例えばヒアルロン酸、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンゴムおよびアルギネートからなる群から選択される請求項1の組成物。
3. 前記組織増大物質が重合体であり、コラーゲン、でんぷん、デキストラノマー、ポリラクチドおよびその共重合体、ポリ-β-ヒドロキシブチレートおよびその共重合体から選択される請求項1の組成物。
4. 前記組織増大物質が特定の細胞タイプの生長を促進または阻止するよう表面変性されている請求項1～3のいずれか1項記載の組成物。
5. 治療上有効な成分1種またはそれより多くをも包含する請求項1～4のいずれか1項記載の組成物。
6. 前記有効成分が徐放性形態である請求項5の組成物。
7. 組織増大材料および任意の有効成分を包含する疑似塑性担体の組成物をヒトまたは動物体での所望の部位に該部位およびその周辺での組織増大のために注入することを特徴とする組織増大方法。
8. 前記組成物を光ファイバー誘導のもとで注入する請求項7の方法。
9. 一定の時間後に前記注入をくりかえして行う請求項7～8の方法。

【発明の詳細な説明】**組織増大のための組成物および方法****技術分野**

本発明は組織増大 (tissue augmentation) のための組成物および方法に関する。

背景技術

組織増大は治療および美容双方の目的のために望ましいものである。治療上の適用は、例えば適切な機能のために拡大を必要とする組織増大である。このような例としては、弱くなったか、または余りにも貧弱な組織塊を有する声帯、食道、種々の括約筋がある。別の組の例としては、例えば尿道および肛門の筋肉の肥大がある。美容外科の分野では、組織増大は、しわおよびはん痕ならびに唇の肥大または眼のまわりの年齢に関連した脂肪沈着の減少の補充ならびにその他の適用例に適用される。美容分野においては、プラスチック外科医は例えば眼のしわに組織増大材料を注射することにより肉付けをする。

組織の増大に使用される材料は、例えば患者自身の脂肪細胞軟骨またはその他の適当な材料である。市販の生物分解可能な材料としては、コラーゲン懸濁物および架橋ヒアルロン酸が包含される。非

分解材料としては、シリコーン油、シリコーン微粒、Teflon® ペーストおよびその他の不活性材料が包含される。

米国特許第5,007,940号には、滑らかな表面を有する変形可能な非生物分解性ヒドロゲルの使用が教示されている。該特許は、脳組織中のかかる材料の知見によって出現する非生物分解性材料の注入

に係るものである。それで、組織中に注入されたいずれの材料も静脈血流により身体の中心部に運搬される危険性を有している。数年の寿命期待の個々人のために、このことは規制当局にとっては容認し得ないことである。従って、このような材料は、現在重要組織への移入、あるいは自己免疫疾患またはガンのように健康に対して長期にわたる否定的な反応のために、広汎に使用されていない。組織の同種移植は、作用が短かすぎる煩雑で痛みの伴う手法である。今日最もひんぱ

んに使用されている材料はコラーゲン懸濁物である。しかしながら、このものは牛コラーゲンが製造され、所望しない遅発性ウイルスを担有していることがある。最も否定的なのは、ある患者では、反復異物反応に因り、材料に対する過敏性が発現するか、または皮膚での酵素活性が刺激されるという事実である。これらの欠陥にもかかわらず、これら製品はなお非常に普及している。臨床上の評価で関心が払われている新製品は架橋形態のヒアルロン酸である。

米国特許第5,143,724号には、高い生物適合性を有する粘弾性ゲルスラリーの使用が教示されている。該特許は、ある適用例では非常に有用であるが、組織増大用途では限られた価値しか有していない極めて低い細胞相互作用を持つヒアルロン酸またはs. c. ヒランス (s.c. hylans) を基とする材料に関する。その理由は、これらの材料は組織内で拡散し、その増大特性を喪失するからである。

上述したところから、現存する材料は明らかに理想的なものとは思えず、生物適合性を有し、細い針で注入可能であり、健康に脅威を与えることなく、かつ組織中での滞留時間が、その機能がもはや所望されないときは消失するのに十分に短時間であるが、移植をす

る努力に値するのに十分に長時間である材料を確認する目的をもって、組織増大のための新規にして改善された材料の探索が続けられている。

本発明はこの点に係るものであり、また増大を必要とする特定の組織のための理想的な組成物のデザインにおける多用性の点に係るものである。更に、これらの組成物は薬物送達のための極めて有用なビヒクルであることが判明した。

発明の開示

本発明は、多くの様々の重合体をヒトまたは動物体内の所望の部位に細い、または長い針で注入し得る組織増大組成物を提供する。移植された重合体は、組織中で正しく球形から平らなシート形に至る形成された移植物の異った構造を生じるように構成されている。これらはすべて最適の美容結果または治療効果を提供することを目的とするものである。

組織増大を必要とするこれらの条件は多年にわたって認められていて、その処理のために治療および美容上の解決策が存在するが、本発明ではかかる有効な処

理の探索における新規な組成物を提供するものである。

従って、本発明の目的は、疑似塑性（せん断減粘性）特性を有する担体ゲルおよび生物適合性組織増大物質の1種またはそれより多くを包含する組織増大用の新規な組成物を提供するにある。

本発明の更に他の目的は、増大が部分的には特定のタイプの組織例えば結合組織、平滑筋等を発達させるように細胞増殖に対する生体内細胞特異性刺激剤として作用する能力によるものである組織増大のための組成物を提供するにある。

本発明の別の目的は、免疫反応を誘起するか、または特定の腺機能を発達させる能力を備えた組成物を提供するにある。

本発明の更に別の目的は、治療上有効な成分の1種またはそれより多くを伴う上記の組成物を提供するにある。

本発明の更に他の目的は、ヒトまたは動物体での所望の組織を組織増大させ、持続効果を生じ、かつ重大な副作用を有しない組織増大のための新規な方法を提供するにある。

これらの目的およびそれ以上の目的は以下の発明の詳細な記述から明らかとなる。

本発明による組成物の生物適合性をもつ担体ゲルは、マトリックスとして、適当な溶液例えば生理食塩水に溶解した重合体を包含している。重合体は、グルコースアミングルカン例えばヒアルロン酸、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンゴムおよびアルギネートからなる群から選択される。好ましくは、マトリックスは組成物の0.05～50%（w/w）を占める。本発明によるこの担体ゲルは疑似塑性特性を有する。すなわち、このものはせん断減粘性特性を有する。

本発明による組成の組織増大性物質は水不溶性、生物分解性および生物適合性を有する重合体を包含している。適当な重合体の例は、コラーゲン、でんぷん、デキストラノマー（dextranomer）、ポリラクチド（polylactide）およびその共重合体、ポリ-β-ヒドロキシブチレートおよびその共重合体である。

担体ゲルの疑似塑性特性により、該ゲルでの組織増大性物質の有効な分散が可

能となる、分散物は注入時点で、あるいは予め組み立てられた処方物として形成させることができる。場合によっては、

組成物が治療上有効な成分の1種またはそれより多くを包含するのが望ましい。

有効成分は、生長調節因子、ホルモン、ワクチン、サイトカイン、静菌もしくは殺菌剤あるいは抗ウイルス剤およびその他の薬理学的に有効な化合物から選択される。

更に、本発明によれば、上記の組成物をヒトまたは動物体での所望の部位に該部位およびその周辺での組織を増大させるために注入することを特徴とする組織増大方法が提供される。

この方法は、長いカニューレまたはカテーテルにより光ファイバー誘導のもとで組織増大材料を注入することを包含している。両方の場合ともに、疑似塑性担体は、微粒重合体を所望の部位に運搬して、正しい構造を形成させかつ注入システムでの重合体の沈降もしくは堆積を回避するのに最も有効な手段である。物理的構造もまた有効成分の徐放性製剤からの最適の放出速度を得るのに必須の構成要素である。更にそれ以上の増大が必要とされる場合、最初の注入から一定期間後に方法をくり返して行う。

最近の一連の臨床研究で、本発明者等は増大物質のいくつかが追加の利点を有することを認めた。患者への第二の介入時に得られた組織試料を分析すると、いずれかのタイプの増大微粒を使用したかによって、粒子の表面に特定の細胞が回復してくることを本発明者等は認めた。それで、本発明者等は、特定の細胞の粒子表面での増殖、生育を促進するか、または体内の特定の部位での特定の細胞の回復を促進して特定の物質例えばコラーゲン、成長促進剤、インターフェロン等を生成させることにより、組織増大が可能となる利点をも見い出した。これらの技術は部分的には細胞生物学の分野で知

られている。このことは以下の実験の部に関連してより一層明瞭なものとなろう。

本文記載中の増大物質は同等な意義を有するマイクロ担体と称されるときもあ

る。

本発明を、若干の限定を企図しない実施例と関連して、以下に更に詳述する。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

増大物質として、分別し、サイズを定めた医用等級のデキストラノマー 1 g を高分子量ヒアルロナン (hyaluronan) 繊維100mgと混和した。混合物に食塩水25mlを加えた。組成物を適当な注射器に分散させ、20分間加熱滅菌した。得られたスラリーを30ゲージ針により皮下注射し、ボラス (bolus) の形状は極めて成形性であることがわかった。3～4週間後、組織学的検査で、緩和な異物反応のみを伴うデキストラン球の良好な組込みがわかった。疑似塑性担体は再吸収されていた。

実施例 2

アルギネート (Pronova UP MVG) 100mgを生理食塩水5 gに溶解すると非常に粘着性で、かつ疑似塑性の溶液が得られた。この溶液に増大物質としてポリ-β-ヒドロキシブチレート粉末1 gを加えた。得られたスラリーをヌードマウスの皮下に注射した。ボール型のボラスが形成された。直ちに0.15M塩化カルシウム溶液を注射すると、ボラスは更に硬くなった。

実施例 3

増大物質として使用するためのコラーゲン1 gをペプシン消化し、

グルタルアルデヒド架橋し、そして100 μmの小フラグメントに粉碎した。生理食塩水を加えて、スラリーを総容量25mlとした。スラリー高分子量ヒアルロナン繊維100mgおよびリドカインおよびアドレナリン25mgを加えた。疑似塑性流体を注射器に移し、5人の健康な学生に皮下注射した。組成物は容易に注入され、明確なボラスを形成した。注射時に一瞬の痛みがあったが、出血はしなかった。増大された組織は約6ヶ月存在した (範囲3～10)。不利な反応は認められなかった。

実施例 4

繊維の形態の架橋でんぷん1 gを100 μm繊維に粉碎した。得られた水性スラリー

ー (25ml) を加熱滅菌し、高分子量ヒアルロナン繊維100mgと混和した。得られた疑似塑性スラリーをヌードマウスに皮下注射した。増大は3ヶ月の評価から外挿されるとおり12ヶ月以上継続した。組織反応の徴候はなかった。

実施例 5

微小球の形態の架橋でんぶん (Spherex® Kabi-Pharmacia) 1 g を 1 % ヒアルロナン液 (Hylartil® Pherrovet) 20ml と混和し軽い失禁にかかっている女性の尿道に注射した。6週間後、失禁はその処置前の状態にもどった。

実施例 6

実施例5と同じ女性に改善された組成物による新しい治療を施した。ここで、デキストラノマー (G 25 Ultrafine Sephadex® Kabi Pharmacia) を試験で非刺激性とされるまで十分に洗浄し、次いで加熱滅菌した。マイクロビーズを 1 % ヒアルロナン溶液20ml と混合した。約6ml を光ファイバー誘導下に尿道に注射した。約3週間後、

先の治療が不適切とみられたので、更に4ml を注射した。

1年追跡調査すると、該女性はなお排泄抑制ができ、治療による問題は何もなかった。

実施例 7

医用等級アルギネート (Pronova MGM) 100mg を平衡塩溶液20ml に溶解した。粘着性流体にトラネキサム酸 (止血剤) 1 g およびデキストラノマー 1 g (実施例6のように) を加えた。得られたスラリーを美容外科の治療を受けている患者の唇に注射した。3ヶ月の結果から肥大がなお存在し、唇の筋肉はやわらかくて、均質であった。

実施例 8

歯根の再構築に関連して、付着部位の上皮内層が細菌性酵素で消化されることが認められた。外科手術を施し、領域を清浄化し、再構築に隣接する骨に小孔をドリルであけた。歯肉が過剰成長するのを防止するために、膜を入れ、そして膜の下に次の組成を有する増大性マイクロ担体を注入した：DEAE-Sephadex 50mg/

ml、サイズ<120 μ m、等張緩衝剤（pH7.4）中。

傷を閉じる前に、血液をマイクロ担体懸濁液中に排出させた。

3ヶ月の追跡調査で硬い結合組織が形成され、これは後で完全な骨に発達した。

マイクロ担体に結合することが知られている線維芽細胞が骨芽細胞に転換された。

実施例 9

膀胱尿管逆流にかかっている小児を次の組成物で組織を増強することにより治療することができる：

Sephadex 50mg/ml

ヒアルロン酸 12mg/ml

pH 7.4

この組成物を膀胱尿管逆流にかかっている小児の尿道開口部の膀胱壁に注射した。骨芽細胞増殖およびコラーゲン合成の顕著な刺激が移植後2週間ですでに認められた。結果として、患者の76%では逆流が完全に止まり、10%で改善がみられた。

実施例 10

女性の顔のしわを埋める試みで、次の組成物を開発した。

デキストラノマー（Sephadex®）を85%N-脱アセチル化したキトサンの0.5%溶液に懸濁した。これを通気吸引乾燥し、等容量のヒアルロン酸高分子量処方物の0.5%溶液と混和した。このように形成された懸濁液を細い針でしわの丁度底部で、皮内注射した。皮膚の増大部分は、3ヶ月の追跡調査で、本質的に組織反応を伴うことなく、しわのやわらかな平滑化を示した。生検で組織標本は異物反応の徴候を示していなかったが、II型コラーゲンの僅かな内方成長を示した。

実施例 11

初期のアクネからの多重はん痕のある顔を、次の組成を有する処方物の皮下注射で治療した：50%N-脱アセチル化キトサンで被覆

したSephadex® 50mg/ml。被覆Sephadex微小球を30分間pH 8で0.5

%ヘパリン溶液に懸濁した。トルイジンブルーによる試験により、高度のヘパリンによる表面被覆を指示している乾燥微小球の著しい着色を示した。EGFによる混合物の接種により、微小球への高度の結合が示された。得られた組み合わせ物を当初に記載した如く注射した。

結果として、3ヶ月の追跡調査で、アクネはん痕の著しい低減がみられた。

実施例 12

血流への迅速かつ簡便な連結を可能とするようデザインされたa-vポートを外科的にとりつけた。従前の試みでは、ポートは凝固合併症を伴うかまたは内皮細胞の過形成を伴っていたことがわかっていた。ポートを調節するために、次の変形を行った。容器の接触部位で、キトサン/およびヘパリンの多重層を施した。可動性部位で、キトサンおよびヒアルロン酸の多重層を施した。結果として、少なくとも3ヶ月の間、過形成および凝固の問題がなくなった。

上述したところから、本発明の組成物および方法は組織増大の目的で治療外科および美容外科に適しているものと考えられる。

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年6月16日

【補正内容】

請求の範囲

1. 組成物全体の0.05～50% (w/w) の量の疑似塑性重合体担体；およびデキストラノマーからなる水不溶性、生物適合性および生物分解性である組織増大物質のを包含する組織増大のための生物適合性組成物。
2. 前記疑似塑性重合体担体が、グルコースアミングルカン、例えばヒアルロン酸、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンゴムおよびアルギネートからなる群から選択される請求項1の組成物。
3. 前記デキストラノマーがマイクロビーズの形態で存在する請求項1の組成物。
4. 前記組織増大デキストラノマーが特定の細胞タイプの生長を促進または阻止するよう表面変性されている請求項1～3のいずれか1項記載の組成物。
5. 治療上有効な成分1種またはそれより多くをも包含する請求項1～4のいずれか1項記載の組成物。
6. 前記有効成分が徐放性形態である請求項5の組成物。
7. デキストラノマーからなる組織増大材料および任意の有効成分を包含する疑似塑性担体の組成物をヒトまたは動物体での所望の部位に該部位およびその周辺での組織増大のために注入することを特徴とする組織増大方法。
8. 前記組成物を光ファイバー誘導のもとで注入する請求項7の方法。
9. 一定の時間後に前記注入をくりかえして行う請求項7～8の方法。
10. 組成物が請求項2～6のいずれか1項に定義したとおりである請求項7～9のいずれか1項記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 94/00060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 5: A61K 47/38, A61K 47/36, A61L 27/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 5: A61L, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EMBASE, MEDLINE, WPI, WPIL, CLAIMS, CA SEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,E	WO, A1, 9402184 (MEDINVENT), 3 February 1994 (03.02.94) --	1-6
X	EP, A2, 0466300 (BIOMATRIX INC.), 15 January 1992 (15.01.92), page 3, line 35 - page 7, line 54, the claims --	1-6
A	EP, A2, 0402031 (AMERICAN MEDICAL SYSTEMS, INC.), 12 December 1990 (12.12.90), claims -- -----	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 July 1994		11 -07- 1994
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Anneli Jönsson Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 94/00060

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods (see PCT Rule 39(iv)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/05/94

International application No.

PCT/SE 94/00060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A1- 9402184	03/02/94	NONE	
EP-A2- 0466300	15/01/92	AU-B- 629467	01/10/92
		AU-A- 7405591	09/01/92
		CA-A- 2041074	10/01/92
		JP-A- 4261664	17/09/92
		US-A- 5143724	01/09/92
		US-A- 5246698	21/09/93
EP-A2- 0402031	12/12/90	CA-A- 2018448	09/12/90
		DE-D, T- 69005031	21/04/94
		JP-A- 3030771	08/02/91
		US-A- 5007940	16/04/91
		US-A- 5116387	26/05/92
		US-A- 5158573	27/10/92